

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

«UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY» :

10 ans plus tard...

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2), P.J. LEFEBVRE (3)

RÉSUMÉ : Un suivi prospectif de 10 ans après la fin de l'étude «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués démontre qu'il existe un effet mémoire à long terme de la période d'intensification du contrôle de la glycémie, avec persistance d'un effet positif sur les complications microangiopathiques (réduction de 24%, $p = 0,001$) et mise en évidence d'un effet protecteur vis-à-vis des infarctus du myocarde (- 15%, $p = 0,01$) et des décès toutes causes (- 13%, $p = 0,007$), en dépit d'une perte rapide de différences significatives dans la qualité du contrôle glycémique dès un an après la fin de l'étude («mémoire métabolique»). Les effets positifs déjà rapportés en fin d'étude avec la metformine dans le sous-groupe des patients obèses sont confirmés 10 ans plus tard (- 33%, $p = 0,005$ pour les infarctus du myocarde et - 27%, $p = 0,002$ pour les décès de toutes causes). Par contre, semblable effet rémanent d'un meilleur contrôle transitoire de la pression artérielle n'est pas observé, sauf pour ce qui concerne les lésions vasculaires périphériques. Ces observations plaident en faveur d'une optimisation précoce du contrôle glycémique et d'un bon contrôle au long cours de la pression artérielle chez les patients diabétiques de type 2.

MOTS-CLÉS : Coronaropathie - Diabète de type 2 - HbA_{1c} - Hypertension artérielle - Microangiopathie - Mortalité - UKPDS

INTRODUCTION

Le diabète sucré est une maladie chronique qui expose à la survenue de multiples complications vasculaires, classiquement démembrées en complications microangiopathiques (typiquement rétinopathie et néphropathie) et macroangiopathiques (coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie périphérique) (1). L'objectif du traitement est de contrôler au mieux la glycémie de façon à réduire le risque de survenue de ces complications. Dans le diabète de type 1, l'étude «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) a montré que l'intensification du traitement insulinaire, amenant une diminution du taux moyen d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 9 à 7% environ pendant 5-6 années, permet de réduire de 30-50% le risque de complications microangiopathiques (2). Un

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) :

10 YEARS LATER

SUMMARY : A 10-year post-trial monitoring of patients with newly diagnosed type 2 diabetes randomised in the «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) demonstrated a continued reduction in microvascular risk (- 24%, $p = 0.001$) and emergent risk reductions for myocardial infarction (- 15%, $p = 0.01$) and death from any cause (- 13%, $p = 0.007$), despite an early loss of glycaemic differences («legacy effect»). A continued benefit after metformin therapy was evident during the ten-year post-trial follow-up among overweight patients (- 33%, $p = 0.005$ for myocardial infarction and - 27%, $p = 0.002$ for death from any cause). In contrast, the benefits of previously improved blood pressure control were not sustained when between-groups differences in blood pressure were lost during follow-up, except for a reduced risk for peripheral vascular disease. These observations are strong arguments in favour of an early optimisation of blood glucose control and of a sustained control of blood pressure in patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS : Arterial hypertension - Coronary heart disease - HbA_{1c} - Microangiopathy - Mortality - Type 2 diabetes - UKPDS

suivi de cette population a également d'abord montré la persistance de l'effet protecteur 4 années plus tard en ce qui concerne les complications microangiopathiques (3), puis a fait part d'une diminution de l'incidence des complications cardio-vasculaires huit années plus tard (4). Dans le diabète de type 2, la célèbre «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) a rapporté, chez des patients nouvellement diagnostiqués, qu'un traitement pharmacologique (sulfamides ou insuline) instauré d'emblée et abaissant le taux d'HbA_{1c} d'environ 1% réduit le risque de microangiopathie de 25-35% et tend à diminuer l'incidence des complications cardio-vasculaires, sans que ce dernier effet n'atteigne cependant le seuil de la signification statistique (5). Dans le sous-groupe de patients en surpoids ou obèses traités par metformine, la réduction des complications cardio-vasculaires et des décès était significative en fin d'étude (6), ce qui a fait de la metformine le premier choix pharmacologique incontesté dans le traitement du diabète de type 2 dans les recommandations internationales (7). Le débat concernant le niveau d'intensification du contrôle glycémique à recommander dans le diabète de type 2, notamment pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire, a été récemment relancé avec la publication des résultats des

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service (2) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Professeur Émérite, Université de Liège, Ancien Président de l'International Diabetes Federation.

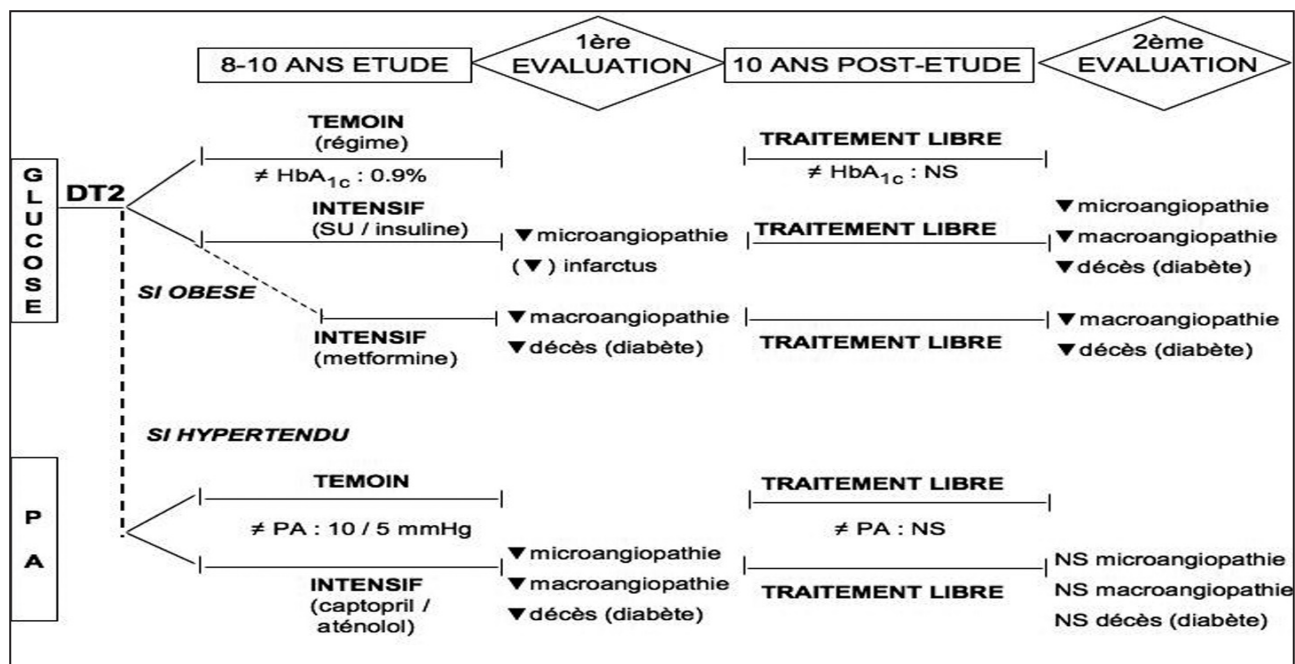


Figure 1. Résumé des résultats concernant les complications cliniques du bras «intervention glucose» et du bras «intervention pression artérielle» à la fin des 8-10 ans de l'étude UKPDS et au bout des 10 ans de suivi post-étude. DT2 : diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. PA : pression artérielle. SU : sulfamides hypoglycémiants. NS : différence non significative. ▼ : réduction significative.

études ADVANCE, ACCORD et VA-Diabetes, comme nous l'avons discuté dans un article récent (8). Par ailleurs, l'UKPDS avait également démontré toute l'importance d'un meilleur contrôle de la pression artérielle chez le patient diabétique de type 2, avec une remarquable diminution tant des événements microangiopathiques que macroangiopathiques dans le groupe traité plus intensivement avec le captopril ou l'aténolol, abaissant les pressions artérielles systolique et diastolique de 10 mmHg et 5 mmHg, respectivement, par rapport au groupe témoin (9, 10).

Le présent article résume les principaux résultats d'un suivi prospectif supplémentaire de 10 ans des patients incorporés dans l'étude originale UKPDS (Fig. 1). Ces résultats ont été présentés en primeur au congrès de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD) à Rome le 10 septembre 2008 - exactement 10 ans après la présentation de l'étude *princeps* au congrès de Barcelone, résultats déjà commentés à l'époque dans la revue (11) - et simultanément publiés dans le New England Journal of Medicine dans deux articles jumelés comprenant un total de non moins de 25 pages (12, 13).

RÉSULTATS

INTENSIFICATION DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

Dans l'étude UKPDS, 5.102 patients avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué ont reçu, de façon aléatoire, soit un traitement dit

conventionnel (diététique), soit un traitement intensif (sulfamides ou insuline, ou encore metformine chez les sujets en surcharge pondérale) (5, 6). A la fin de l'étude (durée médiane de 10 ans), les patients ont été repris en charge par les médecins traitants habituels qui avaient le loisir de proposer le traitement de leur choix, ce qui a conduit rapidement à la disparition de la différence du contrôle glycémique observée pendant l'étude elle-même entre le groupe intensif (HbA_{1c} moyenne de 7,0%) et le groupe conventionnel (HbA_{1c} moyenne de 7,9%). De la cohorte initiale, 3.277 patients ont été revus de façon annuelle pendant 5 ans dans les centres UKPDS puis ont été interrogés par questionnaire annuellement de la 6^{ème} à la 10^{ème} année.

Les différences objectivées en fin d'étude dans l'incidence des complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie) ont été maintenues 10 années plus tard, malgré la perte rapide (dès après la première année) de toute différence significative en termes d'HbA_{1c} (12) (Tableau I). Plus remarquable encore, les effets sur la macroangiopathie, en particulier sur les infarctus du myocarde, et, de façon plus générale, sur la mortalité, qui n'atteignaient pas la signification statistique en fin d'étude, deviennent très significatifs à la fin du suivi supplémentaire de 10 ans.

Dans le sous-groupe de patients en surpoids ou obèses traités par metformine, les effets protecteurs vis-à-vis des complications liées au diabète, en particulier les événements coronariens, et la mor-

TABEAU I. COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'INTENSIFICATION DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE AVEC LES SULFAMIDES OU L'INSULINE À LA FIN DE L'ÉTUDE UKPDS ET À LA FIN DE LA PÉRIODE D'OBSERVATION SUPPLÉMENTAIRE DE 10 ANNÉES. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS EN HASARD RATIO (AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE À 95 %) PAR RAPPORT AU GROUPE DIABÉTIQUE TÉMOIN.

	Fin d'étude UKPDS	Fin du suivi à 10 ans
Tout événement lié au diabète	0,88 (0,79-0,99) p = 0,029	0,91 (0,83-0,99) p = 0,04
Complications de microangiopathie	0,75 (0,60-0,93) p = 0,001	0,76 (0,64-0,89) p = 0,001
Décès liés au diabète	0,90 (0,73-1,10) p = 0,34	0,83 (0,73-0,96) p = 0,01
Décès de toutes causes	0,94 (0,80-1,10) p = 0,44	0,87 (0,79-0,96) p = 0,01
Infarctus du myocarde	0,84 (0,71-1,00) p = 0,052	0,85 (0,74-0,97) p = 0,01
Accident vasculaire cérébral	1,11 (0,81-1,51) p = 0,52	0,91 (0,73-1,13) p = 0,39
Artériopathie périphérique	0,65 (0,36-1,18) p = 0,15	0,82 (0,56-1,19) p = 0,29

TABEAU II. COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'INTENSIFICATION DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE AVEC LA METFORMINE À LA FIN DE L'ÉTUDE UKPDS ET À LA FIN DE LA PÉRIODE D'OBSERVATION SUPPLÉMENTAIRE DE 10 ANNÉES DANS LE GROUPE DE PATIENTS AVEC SURCHARGE PONDÉRALE. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS EN HASARD RATIO (AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE À 95 %) PAR RAPPORT AU GROUPE DIABÉTIQUE TÉMOIN.

	Fin d'étude UKPDS	Fin du suivi à 10 ans
Tout événement lié au diabète	0,68 (0,53-0,87) p = 0,003	0,79 (0,66-0,95) p = 0,01
Complications de microangiopathie	0,71 (0,43-1,19) p = 0,19	0,84 (0,60-1,17) p = 0,31
Décès liés au diabète	0,58 (0,37-0,91) p = 0,017	0,70 (0,53-0,92) p = 0,01
Décès de toutes causes	0,64 (0,45-0,91) p = 0,011	0,73 (0,59-0,89) p = 0,002
Infarctus du myocarde	0,61 (0,41-0,89) p = 0,010	0,67 (0,51-0,89) p = 0,005
Accident vasculaire cérébral	0,59 (0,29-1,18) p = 0,13	0,80 (0,50-1,27) p = 0,35
Artériopathie périphérique	0,74 (0,26-2,09) p = 0,57	0,63 (0,32-1,27) p = 0,19

talité totale, déjà observés en fin d'étude (6), ont été confirmés au bout du suivi prospectif supplémentaire de 10 années (12) (Tableau II).

INTENSIFICATION DU CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Des 5.102 patients diabétiques initialement inclus dans l'étude UKPDS, 1.148 patients avec hypertension artérielle ont été répartis, de façon aléatoire, entre un groupe recevant un traitement à base de captopril ou d'aténolol visant un meilleur contrôle tensionnel et un groupe gardant un contrôle de pression artérielle moins strict (9, 10). Pendant l'étude proprement dite (durée médiane de 8,5 années), des différences de 10 mmHg pour la pression systolique et de 5 mmHg pour la pression diastolique ont été observées entre les deux groupes, ce qui avait abouti à une remarquable diminution de l'incidence des complications vasculaires dans le groupe dit «intensif». A la fin de l'étude, les consignes thérapeutiques ont été levées et les différences de pression artérielle ont disparu dès la 2^{ème} année entre les deux groupes.

A la fin des 10 années de monitoring post-étude, plus aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de patients pour ce qui concerne les événements liés au diabète, les atteintes microvasculaires (rétinopathie, néphropathie), les décès liés au diabète, les décès de toutes causes, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (13) (Tableau III). La seule différence significative mise en évidence en fin de suivi concernait les atteintes vasculaires périphériques (- 50%, p = 0,02), mais avec un nombre d'événements relativement limités dans les deux groupes. Comme en fin de l'étude proprement dite, aucune différence significative n'a été observée au bout du suivi prospectif de 10 ans entre les groupes ayant reçu les deux traitements antihypertenseurs testés dans l'UKPDS, le captopril ou l'aténolol (à noter uniquement une légère surmortalité - inexpliquée par ailleurs - dans le groupe traité initialement par captopril, avec un hasard ratio à 10 ans de 1,23, IC 95% 1,00-1,51; p = 0,047).

TABEAU III. COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'INTENSIFICATION DU CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE AVEC LE CAPTOPRIL OU L'ATÉNOLOL À LA FIN DE L'ÉTUDE UKPDS ET À LA FIN DE LA PÉRIODE D'OBSERVATION SUPPLÉMENTAIRE DE 10 ANNÉES. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS EN HASARD RATIO (AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE À 95 %) PAR RAPPORT AU GROUPE DIABÉTIQUE TÉMOIN.

	Fin d'étude UKPDS	Fin du suivi à 10 ans
Tout événement lié au diabète	0,76 (0,62-0,92) p = 0,0046	0,93 (0,80-1,09) p = 0,31
Complications de microangiopathie	0,63 (0,44-0,89) p = 0,0092	0,84 (0,64-1,10) p = 0,17
Décès liés au diabète	0,68 (0,49-0,94) p = 0,019	0,84 (0,67-1,05) p = 0,12
Décès de toutes causes	0,82 (0,63-1,08) p = 0,17	0,89 (0,75-1,06) p = 0,18
Infarctus du myocarde	0,79 (0,59-1,07) p = 0,13	0,90 (0,71-1,13) p = 0,35
Accident vasculaire cérébral	0,56 (0,35-0,89) p = 0,013	0,77 (0,55-1,07) p = 0,12
Artériopathie périphérique	0,51 (0,19-1,37) p = 0,17	0,50 (0,28-0,92) p = 0,02

DISCUSSION

Plusieurs études ont démontré l'existence d'une certaine «mémoire thérapeutique» en ce qui concerne la prévention des complications vasculaires, en ce sens qu'une intervention thérapeutique de quelques années continue à porter ses fruits plusieurs années plus tard, alors même que l'intervention intensive a été interrompue et que les facteurs de risque du groupe «actif» sont devenus sensiblement comparables à ceux du groupe «témoin» (14,15). Cet effet de rémanence a été observé dans le décours de plusieurs approches thérapeutiques, notamment avec les hypolipémiants (Helsinki Heart Study, 4S, WOSCOPS) (3, 15) ou avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le suivi des études HOPE (16) et CONSENSUS I (17).

Il est intéressant de discuter pourquoi le suivi de l'UKPDS rapporte également une «mémoire thérapeutique» (donnant lieu, à terme, à un héritage, ce que les auteurs appellent le «legacy effect») pour ce qui concerne l'intensification du contrôle de la glycémie (12), mais pas pour la pression artérielle (13).

MÉMOIRE DU MEILLEUR CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

L'existence d'une mémoire d'un meilleur contrôle glycémique a déjà été rapportée chez les patients avec un diabète de type 1 lors du suivi des sujets ayant participé à l'étude DCCT (2). En effet, au bout d'un suivi épidémiologique de 4 ans (EDIC) après la fin du DCCT proprement dit, on continuait à observer une réduction de 52 à 75% de l'incidence des complications de rétinopathie et de 53 à 86% des complications de néphropathie dans le groupe ayant bénéficié précédemment de l'intervention intensive et ce, bien qu'il n'existait plus aucune différence en termes d'HbA_{1c} avec le groupe témoin dans le suivi (3, 18). A ce moment,

la réduction (- 41%) de l'incidence des événements cardio-vasculaires n'atteignait pas le seuil de la signification statistique. Cependant, une analyse à plus long terme a permis de montrer que les événements cardio-vasculaires sont également significativement diminués (- 42%, p = 0,02) dans le groupe «actif» par rapport au groupe témoin (4).

Les résultats du suivi de l'UKPDS confirment ces observations chez le patient diabétique de type 2 (12). Il est important de noter que l'obtention d'un meilleur contrôle glycémique s'est faite relativement tôt dans l'histoire naturelle de la maladie puisque les patients diabétiques inclus dans l'UKPDS étaient des patients nouvellement diagnostiqués. Ceci est un argument supplémentaire pour dépister précocement et tenter de corriger le plus tôt possible l'hyperglycémie chronique pour empêcher la survenue et la progression des complications de microangiopathie.

L'observation sans doute la plus remarquable du suivi de l'étude UKPDS concerne la protection cardio-vasculaire. En effet, alors que la différence dans les événements coronariens n'atteignait pas le seuil de la signification statistique entre le groupe intensif et le groupe témoin à la fin de l'étude UKPDS proprement dite (- 16%, p = 0,052), la différence devient très significative à la fin de la période d'observation supplémentaire de 10 ans qui a suivi la fin de l'essai. Ces résultats rejoignent donc, pour le diabète de type 2, les données de l'étude DCCT-EDIC dans le diabète de type 1 (4). Les résultats du suivi de ces deux études apportent donc un argument fort en faveur de l'influence négative de l'hyperglycémie chronique sur les événements cardio-vasculaires, en particulier coronariens (19). Pour voir un bénéfice significatif d'une intervention thérapeutique centrée sur la glycémie en termes de morbi-mortalité cardio-vasculaire, il faut cependant attendre de nombreuses années, ce qui explique sans

doute l'absence de différence significative dans trois études récemment publiées et commentées dans la revue, les études ADVANCE, ACCORD et VA-Diabetes, essais dont la durée médiane a été de 3,5 à 6 années (8). Rappelons, par ailleurs, que dans ADVANCE, un traitement intensif de la glycémie fondé sur la prescription de gliclazide à libération contrôlée (complétée par d'autres traitements anti-hyperglycémisants, si nécessaire) avait permis d'obtenir une diminution significative des complications micro-angiopathiques reprises dans le critère primaire d'évaluation composite, mais sans effet significatif sur les événements cardio-vasculaires ni sur la mortalité globale (8, 20).

Les mécanismes physiopathologiques et biochimiques susceptibles d'expliquer la lenteur relative d'apparition des effets d'un meilleur contrôle de la glycémie, mais aussi la durée soutenue dans le temps de ces mêmes effets, restent, à ce stade, hypothétiques. Une explication possible fait appel aux effets délétères de la formation de produits avancés de glycation («Advanced Glycation End-products» ou AGE), connus pour être associés aux complications diabétiques et qui pourraient être responsables, au moins en partie, du phénomène d'inertie observé en ce qui concerne les conséquences cliniques d'un meilleur contrôle glycémique ou de la perte relative de celui-ci (21).

ABSENCE DE MÉMOIRE DU CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Au contraire de ce qui a été observé pour le glucose (12), le suivi de l'UKPDS n'a pas démontré d'effet rémanent du contrôle de la pression artérielle sur les complications, qu'elles soient microangiopathiques ou macroangiopathiques (13). Alors que les effets pouvaient apparaître plus impressionnants à la fin de l'étude UKPDS proprement dite (11) avec le meilleur contrôle de la pression artérielle (9) qu'avec le meilleur contrôle de la glycémie (5), l'inverse s'observe à la fin du suivi supplémentaire de 10 années. Tout se passe donc comme si les effets d'un meilleur contrôle de la pression artérielle s'estompaient rapidement dès que le niveau de la pression redevient comparable à celui du groupe témoin. Ces résultats pourraient paraître discordants par rapport à ce qui a été rapporté dans le suivi de l'étude HOPE (HOPE-TOO) avec le ramipril, dans une population à haut risque cardio-vasculaire (16). Il faut cependant attirer l'attention sur le fait que les deux études ont concerné des populations assez différentes et que les interventions thérapeutiques n'étaient pas identiques (10).

Les résultats du bras hypertension artérielle démontrent donc l'importance d'un contrôle soutenu de la pression artérielle, avec si possible l'obtention des valeurs cibles chez le patient diabétique, plus strictes d'ailleurs (à savoir < 130/80 mmHg) que les valeurs obtenues dans le groupe dit intensif de l'UKPDS (22). Rappelons que l'étude ADVANCE avait montré le bénéfice d'une intervention systématique à base d'une association perindopril-indapamide dans la population diabétique de type 2, même en l'absence d'hypertension artérielle avérée, avec une diminution significative de la mortalité cardio-vasculaire de 18% et de la mortalité totale de 14% (23, 24).

Enfin, l'importance d'une prise en charge conjointe et intensive de tous les facteurs de risque chez le patient diabétique de type 2 n'est plus à démontrer après les résultats de l'étude STENO-2 également commentés dans la revue (25). Une publication récente du suivi de cette étude confirme que les effets favorables, en termes de réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire, d'une intervention thérapeutique intensive multi-risques (antihyperglycémisante, antihypertensive, hypolipidémisante, anti-agrégante plaquettaire, ...), observés à la fin des 7,8 années de l'essai proprement dit, perdurent au bout d'un suivi de 13,3 années (26). En particulier, la réduction du risque atteignait 46% ($p = 0,02$) pour les décès toutes causes et 57% ($p = 0,04$) pour les décès d'origine cardio-vasculaire et ce, malgré une atténuation progressive, allant jusqu'à la disparition, des différences dans le contrôle des principaux facteurs de risque entre les deux groupes.

CONCLUSION

Au vu des résultats des différents essais cliniques visant à intensifier le contrôle glycémique ou le contrôle de l'hypertension artérielle, en ce compris ceux de l'étude UKPDS et de son suivi à 10 ans, il semble que l'on puisse déduire les deux conclusions importantes suivantes : 1) les effets bénéfiques d'un meilleur contrôle de la glycémie s'installent lentement, surtout en termes de protection cardio-vasculaire, mais perdurent de façon prolongée; 2) au contraire, les effets favorables d'un meilleur contrôle de la pression artérielle apparaissent assez précocement, mais disparaissent aussi plus rapidement si la différence de pression artérielle s'estompe.

Les résultats du suivi de l'étude UKPDS démontrent toute l'importance d'une intensification du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués si l'on veut réduire l'incidence des complications à court, mais aussi, à long terme, notamment sur

le plan cardio-vasculaire. L'observation remarquable d'une «mémoire» de l'abaissement de la glycémie est très encourageante pour tous les médecins, généralistes ou spécialistes, qui traitent les patients diabétiques, surtout au vu des difficultés souvent rencontrées pour obtenir un bon contrôle de la glycémie de façon soutenue. L'effort en vaut la peine puisque des dividendes (ou encore un «héritage» pour reprendre le concept de «legacy effect» mis en avant par les auteurs de l'UKPDS) seront récupérés à terme. Enfin, le contrôle de la pression artérielle a largement fait ses preuves chez le patient diabétique et doit être aussi rigoureux que possible, avec généralement la nécessité de recourir à plusieurs antihypertenseurs (dont un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone) pour obtenir les valeurs cibles et garantir la meilleure protection possible contre les complications de micro- et macro- angiopathie (22).

BIBLIOGRAPHIE

1. Numéro spécial.— Le diabète sucré dans tous ses états. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 269-631.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and the progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
3. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.— Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 381-389.
4. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.— Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2643-2653.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2006, **49**, 1711-1721.
8. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
9. UK Prospective Diabetes Study Group.— Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J*, 1998, **317**, 703-713.
10. UK Prospective Diabetes Study Group.— Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J*, 1998, **317**, 713-720.
11. Scheen AJ.— Les leçons de la «United Kingdom Prospective Diabetes Study». *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 576-578.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.— 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 10.1056/NEJMoa0806470.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.— Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 10.1056/NEJMoa0806359.
14. Scheen AJ.— Epilogue ... de la «mémoire thérapeutique». *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 471-473.
15. Scheen AJ.— Existe-t-il une «mémoire thérapeutique» en prévention cardio-vasculaire ? *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1864-1869.
16. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators.— Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes. Results of the HOPE study extension. *Circulation*, 2005, **112**, 1339-1346.
17. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S.— Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril : ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J*, 1999, **20**, 136-139.
18. Scheen AJ.— L'après DCCT, l'étude EDIC. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 187-189.
19. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al.— Glycemic control and macrovascular diseases in types 1 and 2 diabetes mellitus : meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*, 2006, **152**, 27-38.
20. The ADVANCE Collaborative Group.— Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2560-2572.
21. Goh SY, Cooper ME.— The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 1143-1152.
22. American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes. 2008. *Diabetes Care*, 2008, **31** (Suppl 1), S12-S54.
23. ADVANCE Collaborative Group.— Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**, 829-840.
24. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.
25. Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111.
26. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.— Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 2008, **358**, 580-591.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.